

GLIKOPROTEINY UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO: ROLA GLIKANÓW ANTYGENÓW ZGODNOŚCI TKANKOWEJ (MHC) ORAZ ZNACZENIE GALEKTYN W AKTYWACJI I APOPTOZIE LIMFOCYTÓW T – CZĘŚĆ II

**GLYCOPROTEINS OF IMMUNE SYSTEM:
ROLE OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC) GLYCANS
AND IMPACT OF GALECTINS IN T CELL
ACTIVATION AND APOPTOSIS – PART II**

Katarzyna POLAK, Ewa POCHĘĆ

**Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych,
Uniwersytet Jagielloński, Kraków**

Streszczenie: Glikozylowane białka i lektyny endogenne wiążące glikoproteiny za pośrednictwem oligosacharydów są szeroko rozpowszechnione w układzie odpornościowym, w tym na limfocytach i komórkach prezentujących antygen. Glikany białek układu odpornościowego pełnią różnorodne role i często ich obecność jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek. Częsteczki obydwu klas antygenów zgodności tkankowej (MHC) są glikozylowane, ale lokalizacja ich miejsc glikozylacji oraz struktura i funkcje glikanów są odmienne. Obecność glikanu w jedynym miejscu N-glikozylacji MHC I jest kluczowa do uzyskania prawidłowej struktury przestrzennej tego białka. W procesie tym biorą udział lektynowe białka opiekuńcze kalneksyna i kalretikulina, wiążące się z MHC I przez glukozę prekursorowej struktury N-oligosacharydowej. Częsteczki MHC II mają trzy miejsca N-glikozylacji a dołączone do nich glikany uczestniczą w prezentacji antygenów limfocytom T pomocniczym. Za oddziaływania lektynowe w układzie odpornościowym odpowiedzialne są również galektyny. Tworzenie sieci galektynowo-cukrowej na powierzchni limfocytów reguluje aktywację oraz apoptozę tych komórek. Glikany wiązane przez białka o charakterze lektynowym działają immunomodulująco na kluczowe etapy wiązania, prezentacji antygenów oraz aktywacji limfocytów T i tym samym wpływają na przebieg odpowiedzi immunologicznej.

Słowa kluczowe: glikozylacja, MHC, galektyny, limfocyty T, komórki prezentujące antygen

Summary: Glycosylated proteins and endogenous lectins that bind glycoproteins via oligosaccharides, are widespread in the immune system, including T cells and antigen presenting cells. Glycans of immune system proteins play a variety of roles and are essential for the proper function of cells. Molecules of both classes of major histocompatibility complex (MHC) are glycosylated, but the location of their glycosylation sites as well as the structure and function of glycans are different. The presence of glycans in the only N-glycosylation site in MHC I is crucial to achieving a proper spatial structure of this protein. In this process, the lectin chaperones calnexin and calreticulin are involved. These chaperones bind to MHC I by the glucose of the precursor N-oligosaccharide structure. MHC II molecules have three N-glycosylation sites and their attached glycans participate in antigen presentation to T helper cells. Galectins, the other class of lectins responsible for binding glycans in the immune system, form the lattice on T cell surface. This galectin-sugar lattice regulates the activation and apoptosis of T cells. Glycans bound by the lectins act as immunomodulators on the key steps of binding, antigen presentation and activation of T cells and thereby they influence the course of immune response.

Key words: glycosylation, MHC, galectins, T cells, antigen-presenting cells

WSTĘP

Najważniejszą funkcją układu odpornościowego jest rozpoznawanie obcych białek i odpowiedź immunologiczna, której celem jest zwalczenie i usunięcie drobnoustrojów chorobotwórczych lub zmienionych komórek własnych [13, 47] i w efekcie ochrona organizmu przed zakażeniem i rozwojem chorób [107]. Glikozylacja komórek układu odpornościowego odgrywa istotną rolę w nabytej odpowiedzi immunologicznej. Limfocyty T, będące głównymi komórkami adaptacyjnej odpowiedzi odpornościowej, wykrywają swoiście obecność patogenu i uczestniczą w reakcji immunologicznej przy udziale wyspecjalizowanych glikoprotein błonowych [44]. Oprócz receptorów limfocytów T, opisanych przez nas w pierwszej części opracowanego tematu glikozylacji w układzie odpornościowym [74], w odpowiedzi adaptacyjnej kluczowa jest glikozylacja antygenów zgodności tkankowej MHC I i II oraz udział galektyn, które wiążą glikany białek błonowych i zewnątrzkomórkowych. Te dwa zagadnienia poruszamy w obecnej pracy.

GLÓWNY UKŁAD ZGODNOŚCI TKANKOWEJ (MHC)

Główny kompleks zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC), zwany u ludzi układem antygenów leukocytarnych (ang. *Human Leukocyte Antigen*, HLA) [31], jest kluczowym białkiem zarówno w rozwoju limfocytów, jak również w komórkowej oraz humoralnej odpowiedzi immunologicznej [87]. Funkcją MHC jest wiązanie peptydów, będących fragmentami antygenów białkowych patogenów, transport na powierzchnię komórki odpornościowej i ich prezentacja

limfocytom T [32, 37] a także usuwanie własnych białek pochodzących z komórek, które uległy apoptozie [71]. Rola MHC w odporności oraz podatności na wiele chorób u ludzi jest przedmiotem intensywnie prowadzonych badań, gdyż zaburzenia funkcji tej cząsteczki wiążą się z zapadalnością na różne schorzenia. Dotyczy to blisko 500 chorób, w tym głównie schorzeń autoimmunizacyjnych, takich jak choroba Hashimoto i Gravesa-Basedowa oraz innych schorzeń, m.in. raka jądra, zespołu nabytego upośledzenia odporności (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS), mięsaka Kaposiego i malarii [37, 44].

Cząsteczki MHC zaliczamy do klasy I lub II o różnej lokalizacji i prezentujących różne antygeny, które są odmiennie przetwarzane i transportowane w komórce. Kompleksy MHC klasy I znajdują się na powierzchni komórek jądrzastych [107] a w niewielkich ilościach także na erytrocytach oraz płytkach krwi niektórych gatunków [60]. Antygeny HLA I występują najliczniej na limfocytach, gdzie stanowią około 1% białek powierzchniowych [31]. Natomiast MHC II występują na wyspecjalizowanych komórkach prezentujących antygen (ang. *Antigen Presenting Cell*, APC) limfocytom T pomocniczym CD4+ oraz komórkach Langerhansa [87, 110]. MHC klasy I i II obecne na komórkach zrębu grasicy, kierują procesami pozytywnej i negatywnej selekcji, kształtując repertuar limfocytów T [49]. Cząsteczki MHC I prezentują antygeny szlaku endogennego pochodzące z białek obecnych w cytoplazmie, jądrze i mitochondriach większości typów komórek, natomiast białka MHC II peptydy pochodzenia egzogenego [61].

Cząsteczki MHC są glikozylowane a wśród obecnych na nich oligosacharydów dominują N-glikany [86]. Pomimo wysokiego polimorfizmu między- i wewnątrzgatunkowego, białka MHC obydwu klas posiadają zachowane w ewolucji sekwencje Asn-X-Ser/Thr stanowiące miejsca akceptorowe dla dołączanych N-glikanów. Rola glikanów na MHC I i II jest odmienna, co przyczynia się do różnic funkcjonalnych tych cząsteczek w odporności wrodzonej i adaptacyjnej [87].

ROLA GLIKANÓW W FAŁDOWANIU MHC I

MHC I składa się z dwóch połączonych niekowalencyjnie łańcuchów polipeptydowych: ciężkiego łańcucha α będącego przezbłonową glikoproteiną i lekkiego, tworzonego przez nieglikozylowane białko β_2 -mikroglobulinę (ang. β_2 *Microglobulin*, β_2 M) [37]. W obrębie heterodimeru MHC I wyodrębniono cztery domeny, trzy zlokalizowane w łańcuchu α (α_1 , α_2 i α_3) oraz jedną znajdującą się w β_2 M. Domeny α_1 i α_2 tworzą ściany rowka wiążącego peptyd i determinują rozpoznawanie antygeny przez limfocyty T [84]. Cząsteczka ta wiąże peptydy złożone z 8-10 aminokwasów i prezentuje je cytotoksycznym limfocytom T CD8+ [110]. U ludzi MHC I ma jedno zachowane w ewolucji miejsce N-glikozylacji przy Asn86 podjednostki łańcucha α , natomiast u myszy dodatkowo przy Asn176 i rzadziej Asn256 [87].

MHC I zlokalizowany w cysternach siateczki śródplazmatycznej (ang. *Endoplasmic Reticulum*, ER) każdej komórki, wiąże peptydy zsyntetyzowane i obróbio-
ne w cytozolu, pochodzące z białek bakterii przebywających w cytoplazmie, wiru-
sowych, komórek nowotworowych oraz prawidłowych [107]. Peptydy te powstają
w wyniku proteolizy białek zachodzącej w proteasomie. Ubikwitynowane białka,
przeznaczone do degradacji, wprowadzane są do rdzenia proteasomu i rozkładane
na krótkie peptydy [36, 102]. Następnie są przycinane przez cytozolowe amino-
peptydazy [35] i transportowane w sposób zależny od ATP z cytozolu do ER przez
heterodimer transportera związanego z przetwarzaniem antygeny (ang. *Transporter
associated with Antigen Processing*, TAP) i tapazyny. Peptydy o odpowiedniej se-
kwencji mogą być poddawane dalszemu NH_2 -końcowemu przycinaniu, przed
związaniem do kompleksu MHC I-TAP [61, 101, 102]. Wiązanie peptydu indukuje
dysocjację dimeru α - β_2 M od kompleksu tapazyna-TAP oraz kalretikuliny i białka
siateczki śródplazmatycznej ERp57 (ang. *Endoplasmic Reticulum stress protein*
57), co umożliwia obróbkę glikanu obecnego na MHC I i transport powstałej czę-
steczki do powierzchni komórki [9].

Do prawidłowego funkcjonowania cząsteczki MHC I konieczne jest uzyska-
nie właściwej konformacji w ER i aparacie Golgiego, gdyż obecność niewłaściwie
złożonego białka powoduje nieprawidłowości w szlakach sygnalizacyjnych regu-
lujących różnicowanie komórek układu immunologicznego [62]. Lektynopodobne
białka opiekuńcze (chaperony) kalneksyna (ang. *Calnexin*, Clx) i kalretikulina (ang.
Calreticulin, Clr) zatrzymują niezwinięte białka MHC I w ER, dopóki nie zostaną
prawidłowo złożone [82, 101]. Oba białka lektynowe zawierają N-kończową globu-
larną domenę wiążącą węglowodany oraz domenę P bogatą w reszty proliny [93].
Clx i Clr zaangażowane są również w załadunek peptydu na MHC I. Nowo zsyn-
tetyzowany łańcuch α łączy się w ER z Clx, która utrzymuje tę cząsteczkę w czę-
ściowo złożonym stanie. Gdy β_2 M wiąże się z łańcuchem α , powstały heterodimer
dysocjuje od Clx i łączy się z transporterem TAP, przez oddziaływanie z tapazyną.
Tapazyna tworzy pomost pomiędzy MHC I oraz TAP, pozwalając częściowo zło-
żonemu kompleksowi poczekać na transport odpowiedniego peptydu z cytozolu.
Cząsteczki opiekuńcze Clr i ERp57 także wiążą się z częścią kompleksu α - β_2 M [67,
54]. ERp57 to izomeraza dwusiarczkowa, która jest rekrutowana przez domenę P
Clr [93]. ERp57 uczestniczy w fałdowaniu białka katalizując tworzenie mostków
disiarczkowych w domenie α_2 podczas wbudowywania peptydu do rowka wiążące-
go [43, 117]. MHC I utrzymywana jest wewnątrz ER do momentu uwolnienia przez
związanie peptydu, które kończy fałdowanie białka i uwalnia go od TAP, tapazyny,
Clr i ERp57. Przed transportem glikoproteiny do błony peptyd musi zostać wبدو-
wany do rowka wiążącego a w pełni złożona cząsteczka i związany z nią peptyd,
opuszczają ER i wędrują przez aparat Golgiego do powierzchni komórki [54].

Cząsteczka MHC I jest modelowym przykładem znaczenia glikozylacji w fał-
dowaniu białek w ER a główną funkcją oligosacharydów jest kontrola jakości tego

procesu. Wiązanie peptydu z MHC I ma miejsce w ER, przed obróbką N-glikanów w aparacie Golgiego [86]. Wyjściowo do Asn86 łańcucha α dołączany jest prekursorowy tetradekasacharyd o strukturze $\text{Glc}_1\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ (glukoza, ang. *Glucose*, Glc; N-acetyloglukozoamina, ang. *N-acetylglucosamine*, GlcNAc; mannoza, ang. *mannose*, Man), który jest przycinany przez α -glukozydazy I i II do struktury $\text{Glc}_1\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ [3, 83]. Enzymy α -glukozydaza I (ang. *α -glucosidase I*, GI) i II (ang. *α -glucosidase II*, GII) są błonowymi białkami należącymi do rodziny hydrolaz. Otrzymane w wyniku działania tych enzymów monoglikozylowane formy glikanu są następnie rozpoznawane przez chaperony Clr i Clx [93]. W ER łańcuch α posiadający oligosacharyd $\text{Glc}_1\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ wiąże się do Clx przez końcową resztę Glc. Następnie łańcuch ten łączy się z $\beta_2\text{M}$ a całkowicie złożona cząsteczka uwalniana jest od Clx i wiąże Clr przez tą samą resztę Glc [54, 86]. Nieukształtowane przestrzennie glikoproteiny zatrzymywane są dopóki nie uzyskają prawidłowej konformacji, a końcowa reszta Glc nie zostanie usunięta. Gdy MHC I osiągnie prawidłową konformację, trwałe usunięcie końcowej reszty Glc z prekursorowego oligosacharydu wielomannozowego dołączonego do MHC I przez glukozydazę przerywa fałdowanie białka i powoduje jego uwolnienie od białek opiekuńczych. Jest to sygnał do uwolnienia cząsteczki z ER. Glikoproteiny o prawidłowej konformacji są przenoszone do aparatu Golgiego, gdzie N-glikany wielomannozowe poddawane są dalszej obróbce do struktur złożonych [82]. Natomiast glikoproteiny, które nie osiągnęły natywnej struktury, są kierowane do degradacji [40, 116] lub poddawane są próbie ponownego fałdowania. Działanie UDP-glukozylotransferazy, która katalizuje przyłączenie terminalnej Glc, umożliwia źle złożonym cząsteczkom powtórne związanie z chaperonami i daje możliwość osiągnięcia poprawnej struktury [22, 118].

Forma prekursorowa glikanu o strukturze wielomannozowej zawierająca pojedynczą resztę glukozy ($\text{Glc}_1\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) jest istotna na etapie fałdowania białka MHC I, ponieważ białka opiekuńcze Clx i Clr o właściwościach lektyn wiążą się do MHC I przez resztę Glc. Natomiast dojrzały wielomannozowy N-glikan jest kluczowy do wiązania MHC I z antygenem, ze względu na jego znaczenie w rekrutacji chaperonów do pomocy w ładowaniu peptydów [86]. Nieglikozylowana cząsteczka MHC I rzadko dociera do powierzchni komórki, ponieważ jest zatrzymywana w ER [18].

ROLA GLIKOZYLACJI PEPTYDÓW W ICH PREZENTACJI PRZEZ MHC I

Glikozylacja białek przeznaczonych do degradacji proteolitycznej poprzedzającej prezentację ich antygenów przez MHC jest istotnym czynnikiem decydującym o wydajności tego procesu, ponieważ dostęp proteaz do mocno glikozylowanych

białek jest utrudniony. N-glikany silnie glikozylowanego (jedna cząsteczka zawiera 25 N-glikanów) błonowego białka gp120 ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) umożliwiają ucieczkę wirusa przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza, głównie dzięki utrudnionemu dostępowi proteaz do glikozylowanego białka, co uniemożliwia prezentację antygenów wirusowych, a także przez blokowanie dostępu przeciwciał do epitopów wirusa [111].

W wiązaniu antygeny przez MHC oraz rozpoznawaniu kompleksu MHC-peptyd przez receptor TCR limfocytów istotna jest nie tylko glikozylacja MHC, ale również glikozylacja samych peptydów, szczególnie obecność O-wiązanych cukrów [99]. W trakcie obróbki proteolitycznej O-glikany białek wewnątrzkomórkowych, w przeciwieństwie do N-glikanów, mogą pozostać związane z peptydami i w efekcie cząsteczki MHC I prezentują limfocytom T glikopeptydy [111]. Około 0,5% peptydów prezentowanych przez MHC I na powierzchni komórek, zawiera reszty O-wiązanej N-acetylglukozyaminy (O-GlcNAc), które pochodzą z O-glikozylowanych białek cytozolowych i jądrowych [63, 82, 99]. Cytotoksyczne limfocyty T (ang. *cytotoxic T cells*, Tc) rozpoznają glikopeptydy białek cytozolowych i jądrowych posiadające reszty O-GlcNAc. Użycie syntetycznego peptydu K3 wykazało, że „własny” peptyd może stać się „obcym” przez dodanie jednego O-glikanu. Nieglikozylowany peptyd K3 był skutecznie wiązany przez MHC I i wywoływał reakcję immunologiczną ze strony określonego klonu komórek Tc. Natomiast peptyd K3 zawierający O-GlcNAc (K3-O-GlcNAc) wiązał się z różnymi rodzajami MHC I, lecz nie był rozpoznawany przez klon Tc specyficzny dla nieglikozylowanego K3. W ten sposób wykazano, że glikozylacja peptydu może nie mieć wpływu na jego wiązanie z MHC, ale ostatecznie reakcja immunologiczna w odpowiedzi na glikozylowany peptyd nie jest indukowana, ponieważ kompleks MHC I-peptyd nie jest rozpoznawany przez Tc. Zastąpienie reszty GlcNAc N-acetylgalaktozoaminą (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc) w K3 nie zmieniało powinowactwa peptydu do MHC I, ale kompleks MHC I-K3 nie był rozpoznawany przez klon limfocytów specyficzny dla K3-O-GlcNAc. Zmieniona glikozylacja peptydów prezentowanych przez MHC I zaburza oddziaływanie MHC I z limfocytami Tc a nawet może być czynnikiem inicjującym reakcję autoimmunologiczną [99]. Jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju autoagresji jest zjawisko zwane mimikrą molekularną [21, 100], w którym O-glikozylacja antygenów pełni istotną rolę. Przykładem jest peptyd wirusa Sedai typu dzikiego wiążący się z określonym typem cząsteczki MHC I przy pomocy Asn w pozycji 5 (P5-Asn). Gdy fragment P5-Asn peptydu tego wirusa jest glikozylowany, nie może wiązać się z MHC I. Podobny efekt uzyskano, gdy Asn w pozycji 5 została zastąpiona przez resztę Ser (powstaje peptyd K2). Jednak, O-GlcNAc-lacja Ser (K2-O-GlcNAc) przywraca wiązanie peptydu wirusa z MHC I. Reszta GlcNAc wykazuje molekularne podobieństwo do Asn, gdyż amid N-acetylglukozyaminy zastępuje grupę amidową Asn, dając efekt charakterystyczny dla zjawiska mimikry molekularnej [99].

Mimo, że nie stwierdzono, by peptydy prezentowane przez MHC I były N-glikozylowane, to ten typ glikozylacji również może wpływać na wydajność tego procesu, ale w sposób pośredni. Usunięcie N-glikanów z antygeny powoduje zmianę Asn obecnej w miejscach glikozylacji do kwasu asparaginowego, co prowadzi do prezentacji epitopu z innym aminokwasem [111]. Prezentację N-glikozylowanych peptydów wykazano natomiast w przypadku cząsteczek MHC II. Najnowsze badania przeprowadzone na trzech ludzkich liniach komórkowych czerniaka i jednej linii komórek autologicznych transformowanych wirusem Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr Virus*, EBV) wykazały obecność 93 glikopeptydów związanych z MHC II, wśród których zidentyfikowano 17 glikoform, w tym aż 14 form cukrowych zawierało N-glikany [59].

ROLA GLIKANÓW MHC II W PREZENTACJI ANTYPENÓW

Cząsteczka MHC klasy II to heterodimeryczne białko złożone z niekowalencyjnie połączonych dwóch przezłonowych łańcuchów α i β [44]. Pozakomórkowa N-końcowa część obydwu łańcuchów składa się z dwóch domen. Zewnętrzne domeny α_1 i β_1 obu łańcuchów budują rowek, podobny do rowka tworzonego przez domeny α_1 i α_2 cząsteczki MHC I [37]. Łańcuchy α i β białka MHC II różnią się masą cząsteczkową, co wynika przede wszystkim z odmiennej glikozylacji. W MHC II stwierdzono obecność N-glikanów [87], natomiast O-glikan dołączony jest do łańcucha niezmiennego wiążącego się z MHC II (ang. *Invariant chain*, Ii) [99]. N-glikozylowane są domeny α_1 , α_2 oraz β_1 , w przeciwieństwie do β_2 [60]. Cząsteczka MHC II posiada trzy zachowane w ewolucji miejsca N-glikozylacji przy Asn78 i Asn118 w łańcuchu α oraz Asn19 w łańcuchu β [86]. N-glikany obydwu łańcuchów mogą wystawać poza cząsteczkę MHC II. Asn78 znajduje się na krawędzi rowka wiążącego antygen, co wskazuje na znaczenie N-glikanu dołączonego do tej asparaginy w oddziaływaniach APC z receptorem limfocytów T (ang. *T Cell Receptor*, TCR). Asn118 umiejscowiona jest w łańcuchu α bliżej powierzchni komórki, natomiast Asn19 łańcucha β zlokalizowana jest proksymalnie względem rowka [87]. Usunięcie Asn19 metodą ukierunkowanej mutageny miejsc glikozylacji i w konsekwencji brak oligosacharydów w łańcuchu β , powodowało utratę epitopu serologicznego podjednostki α , co wskazuje na znaczenie N-glikanu przy Asn19 w uzyskaniu właściwej struktury miejsca wiążącego MHC II [109]. N-glikany dołączone do Asn78 i Asn19 są prawie wyłącznie mocno rozgałęzionymi, złożonymi oligosacharydami, które są ważne nie tylko do wiązania antygenów, ale również zapewniają dodatkową powierzchnię wiązania. Struktura N-glikanów MHC II może się znacznie różnić w zależności od rodzaju APC a różnice dotyczą głównie liczby rozgałęzień N-glikanów złożonych a także

stopnia sjałilacji. Zwiększona ekspresja MHC klasy II na powierzchni komórki, w połączeniu ze zmianami we wzorze N-glikozylacji, może istotnie zmienić prezentację antygenów limfocytom T [87].

Na wczesnym etapie biosyntezy w ER heterodimer MHC II tworzy kompleks z trimerelem łańcucha niezmiennego Ii, który lokalizując się w rowku wiążącym antygen, zabezpiecza przed przedwczesnym związaniem peptydu i pozwala na zakończenie procesu fałdowania białka MHC II [56, 68]. Za tworzenie tego kompleksu i jego stabilizację odpowiada jedno z opisanych wyżej białek chaperonowych – kalneksyna. Łańcuch Ii po związaniu z MHC II jest N- i O-glikozylowany [32]. O-glikan Ii obecny w pozycji Thr187 odpowiada za stabilizację kompleksu MHC II-Ii. Gdy właściwy peptyd wiąże się z rowkiem MHC, łańcuch Ii zostaje uwolniony a kompleks MHC II-peptyd wbudowuje się w błonę komórkową [99]. Zatem O-glikozylacja łańcucha Ii jest istotna do zabezpieczenia cząsteczki MHC II przed przedwczesnym związaniem peptydu we wnętrzu ER [32]. Natomiast funkcją N-glikanów łańcucha Ii jest kontrola degradacji tego białka, co jest istotne dla prawidłowego wiązania peptydu antygenowego z rowkiem MHC II [68].

Rola glikozylacji MHC II znacząco różni się od MHC I. N-glikany obecne w cząsteczkach MHC klasy II nie są wymagane do zależnego od białek opiekuńczych Clx i Clr fałdowania cząsteczki i transportu do błony komórkowej, jak w przypadku MHC I i wielu innych glikoprotein [116], natomiast ich obecność jest istotna do wiązania peptydu przez MHC II i prezentacji antygeny limfocytom T pomocniczym CD4+ [85].

ZNACZENIE SIECI GALEKTYNA-GLIKAN W REGULACJI AKTYWNOŚCI LIMFOCYTÓW T

Rozpoznanie antygeny przez TCR, aktywacja koreceptora i udział cytokin to trzy procesy dotychczas uznawane za kluczowe w aktywacji limfocytów T. Badania z zakresu glikoimmunologii wykazały, że do pobudzenia tych komórek konieczny jest „czwarty sygnał”, którego źródłem są oddziaływania lektynowo-cukrowe na powierzchni limfocytów [50].

Lektyny są białkami wiążącymi węglowodany, innymi niż enzymy i przeciwciała, występującymi u większości organizmów. Lektyny oddziałują z oligosacharydami w niekowalencyjny, odwracalny i wysoce specyficzny sposób [2, 72]. Uczestniczą w wewnątrz- i pozakomórkowych procesach biologicznych, takich jak wewnątrzkomórkowy transport glikoprotein, fałdowanie białka, oddziaływanie międzykomórkowe, wiązanie białek macierzy pozakomórkowej (ang. *ExtraCellular Matrix*, ECM) oraz przekazywanie sygnału. Wśród endogennych lektyn wyróżnić można zależne od Ca^{2+} lektyny typu C (np. selektyny), lektyny L,

P, I (np. Siglec, ang. *Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin*), pentraksyny, kalneksyny, anneksyny oraz galektyny, czyli lektyny typu S [72, 91, 104, 106].

W biologii komórek układu odpornościowego szczególną rolę odgrywają galektyny (ang. *galectin*, gal), rodzina lektyn zwierzęcych rozpowszechniona wśród bezkręgowców, wielokomórkowych grzybów oraz kręgowców [8, 72]. U ssaków zidentyfikowano 15 różnych galektyn a niektóre organizmy, takie jak *Caenorhabditis elegans* mogą mieć ich wiele więcej [41, 42]. Galektyny w sekwencji białkowej zawierają konserwatywną, ok. 130 aminokwasową domenę rozpoznającą węglowodany (ang. *Carbohydrate Recognition Domain*, CRD). W oparciu o strukturę białka galektyny klasyfikowane są do jednej z trzech grup: prototypowej, chimerowej i grupie z powtórzeniami tandemowymi [45, 72, 98, 114]. Galektyny prototypowe (1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 i 15) posiadają pojedynczą domenę CRD i dimeryzują tworząc homodimery [39, 66], co uzależnione jest od gęstości ich ligandu [11]. Do galektyn chimerowych, jako jedyne go przedstawiciela, zaliczamy galektynę 3 [72], która posiada pojedynczą C-kończową domenę CRD połączoną z nielektynową N-kończową domeną bogatą w Pro i Gly za pomocą kolagenopodobnej domeny R [88, 104, 106]. Dzięki dużej elastyczności domena N-terminalna, umożliwia galektynie tworzenie pentamerów w obecności wielowartościowego ligandu cukrowego, co prowadzi do powstania białkowo-cukrowej sieci molekularnej na powierzchni komórki [7, 15, 25, 26]. Z kolei domena C-kończowa odpowiedzialna jest za oligomeryzację gal, a zatem jest niezbędna dla jej aktywności biologicznej [12, 55]. Grupę z powtórzeniami tandemowymi, do której należą galektyny 4, 6, 8, 9 i 12, cechuje obecność dwóch homologicznych domen CRD połączonych za pomocą krótkiego łącznika polipeptydowego, który również może dimeryzować [39, 42, 106].

Galektyny, mimo iż nie zawierają klasycznej sekwencji sygnałowej ani domen kotwiczących w błonie, obecne są nie tylko w cytozolu i jądrze, ale również w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [79, 53]. Oddziałują z glikanami na powierzchni komórki a formy sekrecyjne, po ich wydzieleniu drogą nieklasycznego szlaku zwanego ektocytozą, wiążą również glikoproteiny ECM i metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej [27, 48, 73, 66]. Sekrecja galektyn na drodze ektocytozy pozwala na uniknięcie ich spotkania z oligosacharydami w ER i aparacie Golgiego [23]. Galektyny wydzielane są do przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez różne typy komórek, w tym limfocyty T [53]. Lektyny te wiążą własne glikany regulując homeostazę immunologiczną limfocytów, jak również glikany egzogenne („nie-własne”) na powierzchni patogenów a więc funkcjonują jako receptory rozpoznające wzorce (ang. *Pattern Recognition Receptor*, PRR) w odporności wrodzonej [8, 52, 91]. Uważa się, że niektóre galektyny (np. gal-3) mają właściwości receptorów rozpoznających sygnały niebezpieczeństwa (ang. *Danger-Associated Molecular Pattern*, DAMP) [24, 29], czyli cząsteczek reagujących na stres komórkowy wynikający z produkcji np. wolnych rodników uszka-

dzających komórkę [119]. Galektyny promują odpowiedź pro- lub przeciwzapalną w zależności od bodźca zapalnego, mikrośrodowiska i komórek docelowych [57]. Działając na zewnątrz komórki inicjują sygnały śmierci, natomiast wewnątrz komórki regulują podatność na apoptozę. Pełnią funkcję mediatorów stanów zapalnych, regulują produkcję cytokin, są niezbędne w angiogenezie, dojrzewaniu, różnicowaniu, adhezji i migracji komórek [55, 79], biorą udział w regulacji cyklu komórkowego oraz komunikacji międzykomórkowej [80]. Ich ekspresja (np. gal-3) koreluje z rozwojem chorób nowotworowych, m.in. nowotworów tarczycy, jelita grubego, trzustki oraz jajników [69, 80, 108].

W dojrzałym organizmie śmierć komórek odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy tkanek. Apoptoza ma znaczenie dla prawidłowego rozwoju limfocytów T, gdyż nieprawidłowa regulacja tego procesu może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych [17]. Jednym z mechanizmów kontroli apoptozy limfocytów T są zewnętrzne sygnały przekazywane przez glikoproteiny błonowe. Oddziaływanie galektyn z glikoproteinami, prowadzące do formowania homotypowych lub heterotypowych sieci białkowo-cukrowych na powierzchni komórek, decyduje o progu aktywacji lub śmierci komórek oraz reguluje wydzielanie cytokin [34, 104]. Subpopulacje limfocytów T o różnej glikozylacji błonowej cechuje różne powinowactwo galektyn, co przekłada się na specyficzną komórkowo podatność na apoptozę [11]. Ponadto, ta dynamiczna struktura reguluje różnicowanie i proliferację komórek [64]. Oddziaływania galektyn z ligandami w spoczynkowych limfocytach T, hamując sygnalizację generowaną przez receptor TCR, kontrolują wzrost komórek. Zaburzenia tych interakcji stwierdzono w różnych chorobach przewlekłych, takich jak osteoporoza, cukrzyca typu 2 oraz schorzenia autoimmunizacyjne. Ponadto, mają znaczenie w patogenezie chorób zakaźnych, gdyż patogeny także pokryte są glikanami, które są rozpoznawane i wiązane przez galektyny gospodarza [5, 34, 39].

Galektyny 1 i 3 są najbardziej rozpowszechnione i najdokładniej zbadane spośród wszystkich członków tej rodziny [113]. Galektyna 1 po raz pierwszy została odkryta u węgorza elektrycznego [79]. Jest monomerycznym lub heterodimerycznym białkiem ulegającym ekspresji w komórkach różnych tkanek, w tym szczególnie obficie w centralnym i obwodowym systemie nerwowym i gonadach [1, 14]. Jej ekspresję wykazano w grasicy, węzłach chłonnych, śledzionie, hepatocytach oraz w ulegających apoptozie limfocytach T obecnych w tkankach objętych stanem zapalnym [34, 95, 96]. Może być wydzielana podczas infekcji lub zapalenia przez zainfekowany nabłonek, aktywowane makrofagi i komórki śródbłonna [96]. Kodowana jest przez zlokalizowany na chromosomie 22 gen *LSGALS1*, którego ekspresja różni się w zależności od tkanek i etapu rozwoju choroby. Obecna wewnątrz i na zewnątrz komórek ma zdolność do zahamowania ich wzrostu, zatrzymania cyklu komórkowego, a także do wywoływania apoptozy

niedojrzałych tymocytów i aktywowanych komórek T [14]. Zaangażowana jest w inicjację, amplifikację i wyciszenie reakcji zapalnych m.in. poprzez wpływ na apoptozę aktywowanych komórek [14, 23]. Ponadto, hamuje wydzielanie prozapalnych cytokin (np. IL-2) oraz sprzyja produkcji czynników przeciwzapalnych w aktywowanych limfocytach T [103]. Ze względu na zwiększoną ekspresję gal-1 w miejscach uprzywilejowanych immunologicznie, takich jak łożysko czy jądra, można przypuszczać, że zadaniem tego białka jest szybka eliminacja aktywowanych komórek T w celu ochrony tych miejsc przed uszkodzeniem [70]. Gal-1 posiada liczne miejsca wiążące oligosacharydy [6] a skutki jej działania wynikają z wiązania i sieciowania glikoprotein CD2, CD3, CD4, CD7, CD43 i CD45 na powierzchni komórek T [33]. Oddziałuje też na inne komórki krwi poza komórkami odpornościowymi, m.in. płytki krwi [89] oraz wpływa na tkankę nowotworową i proces angiogenezy [66]. W drodze do miejsc zapalnych hamuje zależne od L-selektyny toczenie i adhezję neutrofili do komórek śródbłonna oraz adhezję limfocytów do białek ECM: fibronektyny i lamininy [94]. Wiążąc ligandy powierzchniowe, gal-1 indukuje apoptozę limfocytów pomocniczych Th1 i Th17 oraz sprzyja przesunięciu odpowiedzi immunologicznej z Th1 na Th2 [55].

Galektyna 3 jest białkiem kodowanym przez gen *LGALS3*, który znajduje się na chromosomie 14 i zawiera 6 egzonów oraz 5 intronów [15, 29]. Lektynę tę po raz pierwszy zidentyfikowano w szczurzych komórkach białaczkowych [79]. Zlokalizowana jest nie tylko w cytoplazmie, lecz również w jądrze komórkowym [6] a jej ekspresja zależy od typu i stadium cyklu komórki oraz warunków zewnętrznych, w których komórka funkcjonuje [108]. Obecna jest m.in. w makrofagach, komórkach dendrytycznych, fibroblastach czy komórkach nabłonkowych [29, 114]. Odpowiada za adhezję komórek do białek ECM [73]. W komórkach różnych nowotworów jej ekspresja zależy od etapu progresji nowotworu, inwazyjności i jego zdolności do przerzutowania [72]. Gal-3 moduluje oddziaływania tymocytów z komórkami nabłonka podczas rozwoju w grasicy, wpływając na sygnalizację TCR [51]. Gal-3 wykazuje aktywność pro- i antyapoptyczną regulując ten proces z zewnątrz, jak i wewnątrz komórki [42, 73]. Cytoplazmatyczna gal-3 hamuje apoptozę przez powiązanie z błoną mitochondrialną i blokowanie uwalniania cytochromu c [112]. Gal-3 jest pozytywnym regulatorem proliferacji limfocytów T i może chronić je przed apoptozą, powodować fagocytozę makrofagów i neutrofili oraz zwiększać produkcję reaktywnych form tlenu [20]. Sprzyja wzrostowi i proliferacji komórek oraz działa jako czynnik mitogeny [76].

Udział galektyn w regulacji odpowiedzi immunologicznej komórek układu odpornościowego zależy od glikozytacji ich ligandów, czyli białek powierzchniowych tych komórek [103]. Podstawowym ligandem rozpoznawanym przez domenę CRD jest galaktoza (ang. *Galactose*, Gal) obecna w N-acetylolaktozaminie (ang. *N-acetyllactosamine*, LacNAc), disacharydzie o strukturze Gal β 1,4GlcNAc. Poza

tym CDR wiąże laktozę (ang. *Lactose*, Lac) zbudowaną z Gal i Glc połączonych wiązaniem β 1,4, disacharyd T (Gal β 1,3GlcNAc) oraz oligosacharydy antygenów układu grupowego krwi ABH [88, 104]. Galektyny wiążą się do zmodyfikowanych ligandów LacNAc z różnym powinowactwem [7, 62, 66, 72, 74, 81, 105]. Galektyny gal-3, gal-1 oraz C-końcowa domena CRD gal-8 wiążą preferencyjnie jednostki LacNAc typu I i II, podczas gdy N-końcowa domena CRD gal-8 wykazuje największe powinowactwo do Lac [81]. Powinowactwo galektyn dla glikoprotein zwiększa się proporcjonalnie do liczby jednostek LacNAc w N-glikanach i liczby N-glikanów obecnych w białku [26, 39, 75]. Powinowactwo galektyny do monomeru LacNAc jest stosunkowo słabe. Zwiększenie liczby monomerów i powstanie struktur poliLacNAc oraz zwiększenie liczby rozgałęzień glikanów powoduje znaczący wzrost awidności tej lektyny (ryc. 1A) [64, 78]. Dodanie reszty Gal wiązaniem α 1,3 do LacNAc dodatkowo zwiększa wiązanie galektyny do ligandów [39].

Na powinowactwo węglowodanów do galektyn w istotny sposób wpływa również sjalowanie glikokoniugatów [15]. Terminalne dołączenie α 2,6-SA do LacNAc przez β -galaktozydo- α 2,6-sjailotransferazę 1 (ang. *β -galactoside- α 2,6-sialyltransferase 1*, ST6Gal1) zmniejsza powinowactwo sjalowanego glikanu do gal-1 [39]. Gal-1 indukuje apoptozę w prozapalnych komórkach Th1 i Th17, natomiast nie ma zdolności inicjowania śmierci w limfocytach naiwnych, Th2 oraz Treg [16], co wynika z różnej zawartości SA w tych subpopulacjach limfocytów [39]. W porównaniu z komórkami Th1 i Th17, limfocyty Th2 posiadają znacznie większą ekspresję ST6Gal1, co zmniejsza ich powinowactwo do wiązania gal-1 i związaną z tym apoptozą [39, 78, 97].

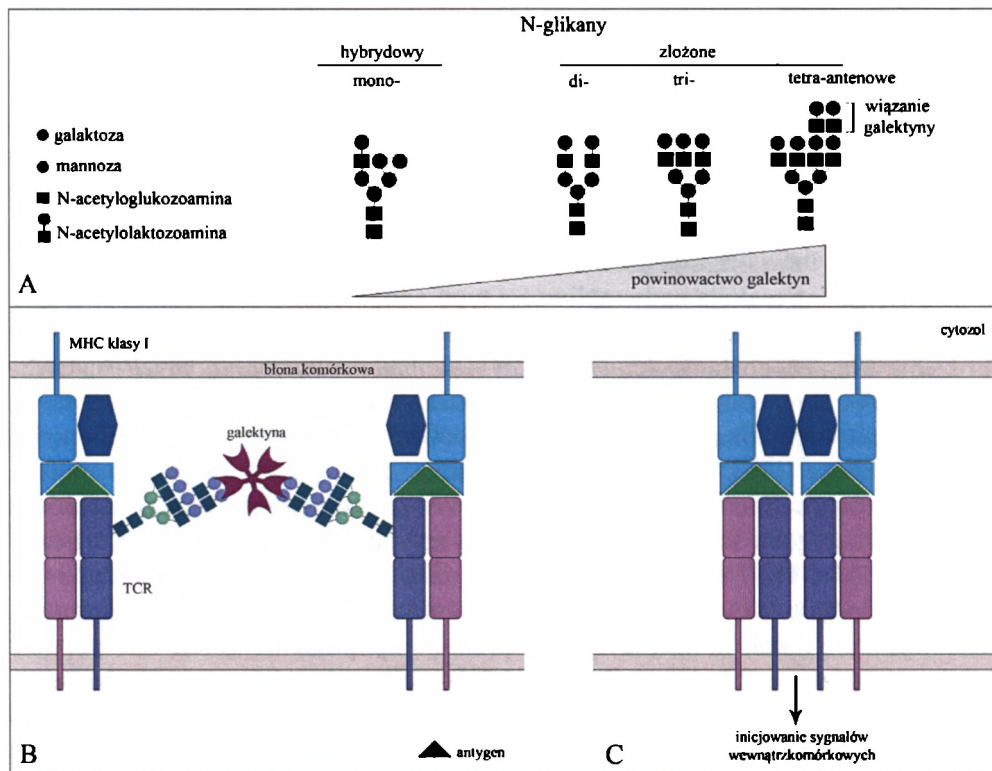
Na odmienną siłę wiązania ligandów mają wpływ również różnice w sekwencji aminokwasowej galektyn, szczególnie domeny CRD. Struktura przestrzenna CRD jest prawie identyczna w gal-1 i gal-3, natomiast podobieństwo sekwencji aminokwasowej na poziomie tylko 20-25% skutkuje indywidualnymi preferencjami wiązania ligandów. Galektyna 3 wykazuje większe powinowactwo do reszty GalNAc niż gal-1 [15], np. gal-3 wiąże strukturę GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-4Glc ze stukrotnie większym powinowactwem niż gal-1 [90]. Wynika to z obecności reszty argininy w pozycji 144 w miejscu wiążącym cukry w domenie CRD gal-3 [15, 90]. Natomiast w gal-1 w tej pozycji zamiast Arg jest seryna, co znacząco osłabia zdolność wiązania GalNAc [90].

Galektyny stymulują wewnątrzkomórkową sygnalizację poprzez utrzymywanie białek powierzchniowych w bliskim sąsiedztwie lub hamują ścieżki sygnałowe eliminując cząsteczki konieczne do generowania sygnałów oraz grupując białka hamujące z sygnałowymi [46]. Gal-3 tworzy na powierzchni komórki strukturę, która sieciuje i ogranicza ruch różnych receptorów uniemożliwiając tworzenie synapsy immunologicznej [95]. Galektyna ta wiążąc N-glikany TCR ogranicza mobilność tego receptora

w błonie i jego spontaniczną oligomeryzację przy braku antygeny, więc w efekcie zapobiega niekontrolowanej samoaktywacji TCR (ryc. 1B, C) [30, 38, 64, 74, 78, 86]. Natomiast po aktywacji limfocyta T wzrasta ekspresja enzymu N-acetyloglukozaminylotransferazy V (ang. *N-acetylglucosaminyltransferase V*, GnT V) kodowanego przez gen *MGAT5*. GnT V katalizuje syntezę rozgałęzień β 1,6-GlcNAc dołączanych do ramienia α 6-Man tri- i tetraantenowych złożonych N-glikanów. Powstałe ramiona N-oligosacharydów ulegają modyfikacji przez dodanie struktur LacNAc i poli-LacNAc oraz terminalnych reszt kwasu sjałowego (ang. *Sialic Acid*, SA) i fukozy (ang. *Fucose*, Fuc). Przez motyw LacNAc i jego pochodne TCR wiąże się z galektynami [19, 58, 65, 92, 115]. Badania przeprowadzone na myszach z nokautem *Mgat5* pokazały, że grupowanie TCR w tak zmodyfikowanych limfocytach jest znacznie łatwiejsze, co obniża próg ich aktywacji, przyspiesza różnicowanie się komórek Th1 i zwiększa podatność na autoimmunizację. U takich myszy występuje zwiększona reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego oraz wzrost podatności na wywołanie eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (ang. *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*, EAE) [28, 77]. Podobne efekty uzyskano w przypadku mutacji genu *Mgat2* kodującego β 1,3-N-acetyloglukozaminylotransferazę II (GnT II) odpowiedzialną za przyłączenie LacNAc [116]. Brak tego enzymu zmniejsza próg aktywacji makrofagów, co wskazuje na rolę sieci galektyna-glikan w kontrolowaniu funkcji komórek APC. Nokaut genu kodującego gal-1 u myszy powodował zwiększenie liczby komórek Th1 i Th17 oraz prowadził do wzrostu wrażliwości na autoimmunologiczne zapalenie stawów. Obserwowany wzrost liczebności populacji komórek Th1 wynika z faktu, iż limfocyty Th2 promują apoptozę komórek Th1 poprzez wydzielanie gal-1. Z kolei niedobór gal-3 powodował zwiększenie liczby regulatorowych komórek T CD4+CD25+FOXP3+ (ang. *regulatory T cell*, Treg), co wskazuje na hamującą rolę tej galektyny w rozwoju Treg [77]. Oddziaływanie gal-1 z N-glikanami TCR, poza hamowaniem agregacji receptora w błonie, stanowi sferyczną przeszkodę dla kompleksu peptyd-MHC.

Wiązanie galektyn do TCR odgrywa również rolę w lokalizacji TCR względem koreceptora CD8 [4]. Limfocyty Tc stymulowane komórkami nowotworowymi utraciły zdolność do aktywności cytotoksycznej, ze względu na brak lokalizacji TCR i CD8 będący efektem oddziaływania tych receptorów z gal-3. Lektyna ta uniemożliwiając kontakt TCR z CD8 powoduje, że wiązanie MHC I i rozpoznanie antygeny przez Tc jest nieefektywne oraz powoduje utratę funkcji efektorowych limfocytów [116]. Oddziaływanie gal-3 z TCR na Tc wpływa również na siłę aktywacji antygeny w komórkach dendrytycznych. Badania Kouo i wsp. (2015) dowiodły, iż brak gal-3 prowadzi do wzrostu aktywacji szlaków prozapalnych w limfocytach CD8+. Brak endogennej gal-3 może zwiększać odporność przeciwnowotworową poprzez wpływ na inne komórki zaangażowane

w aktywację limfocytów T. Ponadto, wewnątrzkomórkowa gal-3 może sprzyjać obniżeniu liczby TCR na powierzchni komórek T CD4+ przez oddziaływanie z białkiem Alix w synapsie immunologicznej, co może prowadzić do zmniejszonej aktywacji limfocytów CD8+ [50].



RYCINA 1. Regulacja aktywacji limfocytów T przez sieć białkowo-cukrową tworzoną przez galektyny wiążące N-glikany na TCR. **A.** Rozbudowa N-glikanów o struktury z anteną $\beta 1,6$ -GlcNAc zwiększa powinowactwo galektyn do galaktozy w sekwencjach N-acetyllaktozoaminowych częściach glikanów. **B.** Złożone tetra-antenowe N-glikany obecne na cząsteczce TCR stanowią ligand dla galektyny 3. Wiązanie galektyny 3 do galaktozy N-glikanów TCR utrzymuje receptory oddzielone przestrzennie, co zapobiega grupowaniu się TCR w błonie limfocyta. **C.** Grupowanie się cząsteczek TCR pozbawionych N-glikanów zmniejsza próg aktywacji limfocyta T. MHC, główny kompleks zgodności tkankowej; TCR, receptor limfocyta T [na podst. 11, 39, 62]

FIGURE 1. Regulation of T cell activation by protein-sugar lattice formed by galectins that bind TCR N-glycans. **A.** N-glycans extension to structures with $\beta 1,6$ -GlcNAc antenna increases galectin affinity to galactose in the N-acetylglucosamine sequences in glycan molecules. **B.** The complex tetra-antenna N-glycans present on the TCR molecule represent ligands for galectin 3. Binding galectin 3 to galactose of TCR N-glycans maintains receptors spatially separated, which prevents TCR clustering at the T cell surface. **C.** Clustering of N-glycan-depleted TCR decreases the threshold for T cell activation. MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor [based on 11, 39, 62]

PODSUMOWANIE

Chociaż powierzchnia komórek eukariotycznych oraz przestrzeń pozakomórkowa obfitują w oligosacharydy, to wiedza na temat ich struktury i funkcji pozostaje ciągle w tyle za zrozumieniem budowy i roli kwasów nukleinowych, lipidów i białek [10]. Intensywne badania, głównie z zakresu glikobiologii procesów zapalnych i immunologii nowotworów, pozwalają przypuszczać, że w kolejnych latach sytuacja ta ulegnie zmianie [92], co zaowocuje nowymi odkryciami, które pozwolą na zrozumienie niewyjaśnionych jeszcze mechanizmów działania układu odpornościowego. Tak, jak kiedyś przełomem w zrozumieniu funkcjonowania antygenów zgodności tkankowej było opisanie roli glikanów MHC I w tworzeniu przestrzennej struktury tego białka, wiązaniu antygeny oraz transporcie kompleksu MHC I-peptyd do błony komórkowej [86]. Natomiast opisanie tworzenia molekularnych sieci galektynowo-glikanowych na powierzchni błony komórkowej, determinującego losy limfocytów T, związane było z odkryciem nowej klasy cząsteczek o funkcji immunomodulacyjnej [50].

PODZIĘKOWANIA

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr 2015/18/E/NZ6/00602 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki

LITERATURA

- [1] AL-SALAM S, HASHMI S. Galectin-1 in early acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014; **9**: e86994.
- [2] AMBROSI M, CAMERON NR, DAVIS BG. Lectins: tools for the molecular understanding of the glycode. *Org Biomol Chem* 2005; **3**: 1593-1608.
- [3] AMIN MN, HUANG W, MIZANUR RM, WANG LX. Convergent synthesis of homogenous Glc₁Man₃GlcNAc₂-protein and derivatives as ligands of molecular chaperones in protein quality control. *J Am Chem Soc* 2011; **133**: 14404-14417.
- [4] ANTONOPOULOS A, DEMOTTE N, STROOBANT V, HASLAM SM, VAN DER BRUGGEN P, DELI A. Loss of effector function of human cytolytic T lymphocytes is accompanied by major alterations in N- and O-glycosylation. *J Biol Chem* 2012; **287**: 11240-11251.
- [5] ARAUJO L, KHIM P, MKHIIKIAN H, MORTALES CL, DEMETRIOU M. Glycolysis and glutaminolysis cooperatively control T cell function by limiting metabolite supply to N-glycosylation. *elife* 2017; **6**: e21330.
- [6] ASHRAF GMD, PERVEEN A, ZAIDI SK, AHMAD A, SHAKIL S, FIROZ CK, JABIR NR, HASSAN I, KHAN TA, YARLA NS, TABREZ S. Galectins-a potential target for cardiovascular therapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; **15**: 296-312.
- [7] BALAN V, NANGIA-MAKKER P, KILIO DH, WANG Y, RAZ A. Tyrosine-phosphorylated galectin-3 protein is resistant to prostate-specific antigen (PSA) cleavage. *J Biol Chem* 2012; **287**: 5192-5198.
- [8] BAUM LG, GARNER OB, SCHAEFER F, LEE B. Microbe-host interactions are positively and negatively regulated by galectin-glycan interactions. *Front Immunol* 2014; **5**: 284.

- [9] BLUM JS, WEARSCH PA, CRESSWELL P. Pathway of antigen processing. *Annu Rev Immunol* 2013; **31**: 443-473.
- [10] BOCHNER BS, ZIMMERMANN N. Role of siglecs and related glycan-binding proteins in immune responses and immunoregulation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 598-608.
- [11] BOSCHER C, DENNIS JW, NABI IR. Glycosylation, galectins and cellular signaling. *Cell Biol* 2011; **23**: 383-392.
- [12] BOCKER S, LAAF D, ELLING L. Galectin binding to neo-glycoproteins: LacDiNAc conjugated BSA as ligand for human galectin-3. *Biomolecules* 2015; **5**: 1671-1696.
- [13] BROWN EM, SADARANGANI M, FINLAY BB. The role of the immune system in governing host – microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 2013; **14**: 660-667.
- [14] CAMBY I, LE MERCIER M, LEFRANC F, KISS R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology* 2006; **16**: 137R-157R.
- [15] CARDOSO AC, ANDRADE LN, BUSTOS SO, CHAMMAS R. Galectin-3 determines tumor cell adaptive strategies in stressed tumor microenvironments. *Front Oncol* 2016; **6**: 127.
- [16] CEDENO-LAURENT F, DIMITROFF CJ. Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future. *Clin Immunol* 2012; **142**: 107-116.
- [17] CHOKSI S, LIN Y, POBEZINSKAYA Y, CHEN L, PARK C, MORGAN M, LI T, JITKAEW S, CAO X, KIM YS, KIM HS, LEVITT P, SHIH G, BIRRE M, DENG CX, LIU ZG. A HIF-1 target, ATIA, protects cells from apoptosis by modulating the mitochondrial thioredoxin, TRX2. *Mol Cell* 2011; **42**: 597-609.
- [18] CHUI D, SELLAKUMAR G, GREEN RS, SUTTON-SMITH M, MCQUISTAN T, MAREK KW, MORRIS HR, DELL A, MARTH JD. Genetic remodeling of protein glycosylation in vivo induces autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci* 2001; **98**: 1142-1147.
- [19] CROCI DO, CERLIANI JP, DALOTTO-MORENO T, MENDEZ-HUERGO SP, MASCANFRONI ID, DERGAN-DYLON S, TOSCANO MA, CAMELO JJ, GARCIA-VALLEJO JJ, OUYANG J, MESRI EA, JUNTILA MR, BAIS C, SHIPP MA, SALATINO M, RABINOVICH GA. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell* 2014; **156**: 744-758.
- [20] CURCIARELLO R, STEELE A, COOPER S, MACDONALD TT, KRUIDENIER L, KUDO T. The role of galectin-1 and galectin-3 in the mucosal immune response to *Citrobacter rodentium* infection. *PLoS One* 2014; **9**: e107933.
- [21] CUSICK MF, LIBBEY JE, FUJINAMI RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; **42**: 102-111.
- [22] DALZIEL M, CRISPIN M, SCANLAN CN, ZITZMANN N, DWEK RA. Emerging principles for the therapeutic exploitation of glycosylation. *Science* 2014; **343**: 1235681.
- [23] DANIELS MA, HOGQUIST KA, JAMESON SC. Sweet 'n' sour: the impact of differential glycosylation on T cell responses. *Nat Immunol* 2002; **3**: 903-910.
- [24] DAPAT IC, PASCAPURNAMA DN, IWASAKI H, LABAYO HK, CHAGAN-YASUTAN H, EGAWA S, HATTORI T. Secretion of galectin-9 as a DAMP during Dengue virus infection in THP-1 cells. *Int J Mol Sci* 2017; **18**: 1644.
- [25] DENNIS JW, BREWER CF. Density-dependent lectin-glycan interactions as a paradigm for conditional regulation by posttranslational modifications. *Mol Cell Proteomics* 2013; **12**: 913-920.
- [26] DENNIS JW, LAU KS, DEMETRIOU M, NABI IR. Adaptive regulation at cell surface by N-glycosylation. *Traffic* 2009; **10**: 1569-1578.
- [27] DENNIS JW, NABI IR, DEMETRIOU M. Metabolism, cell surface organization, and disease. *Cell* 2009; **139**: 1229-1241.
- [28] DIAS AM, DOURADO J, LAGO P, CABRAL J, MARCOS-PINTO R, SALGUEIRO P, ALMEIDA CR, CARVALHO S, FONSECA S, LIMA M, VILANOVA M, DINIS-RIBEIRO M, REIS CA, PINHO SS. Dysregulation of T cell receptor N-glycosylation: a molecular mechanism involved in ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2014; **23**: 2416-2427.

- [29] DIAZ-ALVAREZ L, ORTEGO E. The many roles of galectin-3, a multifaceted molecule, in innate immune responses against pathogens. *Mediat Inflamm* 2017; **2017**: 1-10.
- [30] DI LELLA S, SUNDBLAD V, CERLIANI JP, GUARDIA CM, ESTRIN DA, VASTA GR, RABINOVICH GA. When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry* 2011; **50**: 7842-7857.
- [31] DZIK M, MAJDAN M. Molekularne podłoże niedoboru głównych antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I i zespół nagich limfocytów. *Postepy Hig Med Dosw* 2005; **59**: 245-249.
- [32] FALKIEWICZ B, LIBEREK B. Budowa i funkcja antygenów zgodności tkankowej (MHC) klasy II. *Postepy Biochem* 1996; **42**: 340-349.
- [33] GAMEIRO J, NAGIB P, VERINAUD L. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation. *Cell Adh Migr* 2010; **4**: 382-390.
- [34] GARNER OB, BAUM LG. Galectin-glycan lattices regulate cell-surface glycoprotein organization and signalling. *Biochem Soc Trans* 2008; **36**: 1472-1477.
- [35] GARSTKA MA, FISH A, CELIE PH, JOOSTEN RP, JANSSEN GM, BERLIN I, HOPPE R, STADNIK M, JANSSEN L, OVAA H, VAN VEELLEN PA, PERRAKIS A, NEEFJES J. The first step of peptide selection in antigen presentation by MHC class I molecules. *Proc Natl Acad Sci* 2015; **112**: 1505-1510.
- [36] GOLDBERG AC, RIZZO LV. MHC structure and function – antigen presentation. Part 2. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; **13**: 157-162.
- [37] GOŁĄB J, JAKÓBISIAK M, LASEK W, STOKŁOSA T. Immunologia, *Wydawnictwo Naukowe PWN*, Warszawa 2014.
- [38] GRIGORIAN A, MKHIKIAN H, DEMETRIU M. Interleukin-2, Interleukin-7, T cell-mediated autoimmunity, and N-glycosylation. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1253**: 49-57.
- [39] GRIGORIAN A, TOROSSIAN S, DEMETRIU M. T-cell growth, cell surface organization, and the galectin glycoprotein lattice. *Immunol Rev* 2009; **230**: 232-246.
- [40] HEBERT DN, MOLINARI M. Flagging and docking: dual roles for N-glycans in protein quality control and cellular proteostasis. *Trends Biochem Sci* 2012; **37**: 404-410.
- [41] HERNANDEZ JD, BAUM LG. Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology* 2002; **12**: 127R-136R.
- [42] HU Y, YELEHE-OKOUMA M, EA HK, JOUZEASU JY, REBOUL P. Galectin-3: a key player in arthritis. *Joint Bone Spine* 2017; **84**: 15-20.
- [43] HULPKE S, TAMPE R. The MHC I loading complex: a multitasking machinery in adaptive immunity. *Trends Biochem Sci* 2013; **38**: 412-420.
- [44] JANEWAY CA JR, TRAVERS P, WALPORT M, SHLOMCHIK MJ. Immunobiology: The immune system in health and disease. *Garland Science*, Nowy Jork 2001.
- [45] JOHN S, MISHRA R. mRNA transcriptomics of galectins unveils heterogeneous organization in mouse and human brain. *Front Mol Neurosci* 2016; **9**: 139.
- [46] JOHNSON JL, JONES MB, RYAN SO, COBB BA. The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends Immunol* 2013; **34**: 290-298.
- [47] KACZOROWSKI KJ, SHEKHAR K, NKULIKIYIMFURA D, DEKKER CL, MAECKER H, DAVIS MM, CHAKRABORTY AK, BRODIN P. Continuous immunotypes describe human immune variation and predict diverse responses. *Proc Natl Acad Sci* 2017; **114**: 6097-6106.
- [48] KALAN M, WITCZAK A, MOSIEWICZ J, DONICA H. Rola galektyny-3 w niewydolności serca. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; **69**: 1107-1113.
- [49] KLEIN L, KYEWSKI B, ALLEN PM, HOGQUIST KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see. *Nat Rev Immunol* 2014; **14**: 377-391.
- [50] KOUO T, HUANG L, PUCSEK AB, CAO M, SOLT S, ARMSTRONG T, JAFFEE E. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res* 2015; **3**: 412-423.

- [51] LADERACH DJ, COMPAGNO D, TOSCANO MA, CROCI DO, DERGAN-DYLON S, SALATINO M, RABINOVICH GA. Dissecting the signal transduction pathways triggered by galectin-glycan interactions in physiological and pathological settings. *IUBMB Life* 2010; **62**: 1-13.
- [52] LAZAR MN, BANERJEE A, FENG C, AMIN MN, FRIEMAN MB, CHEN WH, CROSS AS, WANG LX, VASTA GR. Desialylation of airway epithelial cells during influenza virus infection enhances pneumococcal adhesion via galectin binding. *Mol Immunol* 2015; **65**: 1-16.
- [53] LAZAR MN, BANERJEE A, FENG C, VASTA GR. Galectins regulate the inflammatory response in airway epithelial cells exposed to microbial neuraminidase by modulating the expression of SOCS1 and RIG1. *Mol Immunol* 2015; **68**: 194-202.
- [54] LEONE P, SHIN EC, PEROSA F, VACCA A, DAMMACCO F, RACANELLI V. MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1172-1187.
- [55] LI S, YU Y, KOHN CD, ZHANG Z, SU K. Galectins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Cell Immunol* 2013; **4**: 1000164.
- [56] LINDNER R. Invariant chain complexes and clusters as platforms for MIF signaling. *Cells* 2017; **6**: e10.
- [57] LIU FT. Galectins: novel anti-inflammatory drug targets. *Expert Opin Ther Targets* 2002; **6**: 461-468.
- [58] LOWE JB. Glycosylation, immunity, and autoimmunity. *Cell* 2001; **104**: 809-812.
- [59] MALAKER SA, FERRACANE MJ, DEPONTIEU FR, ZARLING AL, SHABANOWITZ J, BAI DL, TOPALIAN SL, ENGELHARD VH, HUNT DF. Identification and characterization of complex glycosylated peptides presented by the MHC class II processing pathway in melanoma. *J Proteome Res* 2017; **16**: 228-237.
- [60] MALE D, ROTH DB, ROITT I, BROSTOFF J. Immunologia, red. wyd. pol. Żeromski J, *Wydawnictwo Urban & Partner*, Warszawa 2008.
- [61] MANTEGAZZA AR, MAGALHAES JG, AMIGORENA S, MARKS MS. Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. *Traffic* 2013; **14**: 135-152.
- [62] MARTH JD, GREWAL PK. Mammalian glycosylation in immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**: 874-887.
- [63] MASTRANGELO A, COLASANTI T, BARBATI C, PECANI A, SABATINELLI D, PENDOLINO M, TRUGLIA S, MASSARO L, MANCINI R, MIRANDA F, SPINELLI FR, CONTI F, ALESSANDRI C. The role of posttranslational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2015; **2015**: 1-10.
- [64] MKHKIAN H, MORTALES CL, ZHOU RW, KHACHIKYAN K, WU G, HASLAM SM, KAVARIAN P, DELL A, DEMETRIOU M. Golgi self-correction generates bioequivalent glycans to preserve cellular homeostasis. *Elife* 2016; **5**: e14814.
- [65] MORGAN R, GAO G, PAWLING J, DENNIS JW, DEMETRIOU M, LI B. N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat5)-mediated N-glycosylation negatively regulates Th1 cytokine production by T cells. *J Immunol* 2004; **173**: 7200-7208.
- [66] NABI IR, SHANKAR J, DENNIS JW. The galectin lattice at a glance. *J Cell Sci* 2015; **128**: 2213-2219.
- [67] NEEFES J, JONGSMA ML, PAUL P, BAKKE O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011; **11**: 823-836.
- [68] NEUMANN J, SCHACH N, KOCH N. Glycosylation signals that separate the trimerization from the MHC class II-binding domain control intracellular degradation of invariant chain. *J Biol Chem* 2001; **276**: 13469-13475.
- [69] PEREIRA JX, AZEREDO MCB, MARTINS FS, CHAMMAS R, OLIVEIRA FL, SANTOS SN, BERNARDES ES, EL-CHEIKH MC. The deficiency of galectin-3 in stromal cells leads to enhanced tumor growth and bone marrow metastasis. *BMC Cancer* 2016; **16**: 636.
- [70] PEREZ CV, GOMEZ LG, GUALDONI GS, LUSTIG I, RABINOVICH GA, GUAZZONE VA. Dual roles of endogenous and exogenous galectin-1 in the control of testicular immunopathology. *Sci Rep* 2015; **5**: 12259.
- [71] PLYTYCZ B. Immunologia porównawcza, *Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego*, Kraków 1999.
- [72] POKRYWKA M, LITYŃSKA A. Budowa i funkcje biologiczne galektyny-3. Część I. *Post Biol Kom* 2010; **37**: 677-684.

- [73] POKRYWKA M, LITYŃSKA A. Budowa i funkcje biologiczne galektyny-3. Część II. *Post Biol Kom* 2010; **37**: 685-697.
- [74] POLAK K, POCHĘĆ E. Glikoproteiny w układzie odpornościowym: struktura i funkcja części cukrowej wybranych receptorów błonowych limfocytów T. Część I. *Post Biol Kom* 2017; **44**: 185-200.
- [75] PRIGLINGER CS, OBERMANN J, SZOBER CM, MERL-PHAM J, OHMAYER U, BEHLER J, GRUHN F, KREUTZER TC, WERTHEIMER C, GEERLOF A, PRIGLINGER SG, HAUCK SM. Epithelial-to-mesenchymal transition of RPE cells *in vitro* confers increased β 1,6-N-glycosylation and increased susceptibility to galectin-3 binding. *PLoS One* 2016; **11**: e0146887.
- [76] RABINOVICH GA, RUBINSTEIN N, FAINBOIM L. Unlocking the secrets of galectins: a challenge at the frontier of glyco-immunology. *J Leukoc Biol* 2002; **71**: 741-752.
- [77] RABINOVICH GA, TOSCANO MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2009; **9**: 338-352.
- [78] RABINOVICH GA, TOSCANO MA, JACKSON SS, VASTA GR. Functions of cell surface galectin-glycoprotein lattices. *Curr Opin Struct Biol* 2007; **17**: 513-520.
- [79] RAO SP, GE N, SRIRAMARAO P. Regulation of eosinophil recruitment and activation by galectins in allergic asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017; **4**: 68.
- [80] RAPOPORT EM, BOVIN NV. Specificity of human galectins on cell surfaces. *Biochemistry (Mosc)* 2015; **80**: 846-856.
- [81] ROMER CHE, ELLING L. Galectins: structures, binding properties and function in cell adhesion. Pignatello R (Ed.) *Cell Adhesion, Biomaterials – Physics and Chemistry*, InTech, 2011.
- [82] RUDD PM, ELLIOTT T, CRESSWELL P, WILSON IA, DWEK RA. Glycosylation and the immune system. *Science* 2001; **291**: 2370-2376.
- [83] RUDD PM, MERRY AH, DWEK RA. Roles for glycosylation in receptor-ligand interactions in the immune system, W: Godia F., Fussengger M. (red), *Animal Cell Technology Meets Genomics*, Springer Netherlands, 2005; 31-42.
- [84] RUDOLPH MG, STANFIELD RI., WILSON IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol* 2006; **24**: 419-466.
- [85] RYAN SO, BONOMO JA, ZHAO F, COBB BA. MHCII glycosylation modulates *Bacteroides fragilis* carbohydrate antigen presentation. *J Exp Med*. 2011; **208**: 1041-1053.
- [86] RYAN SO, COBB BA. Host glycans and antigen presentation, *Microbes Infect* 2012; **14**: 894-903.
- [87] RYAN SO, COBB BA. Roles for major histocompatibility complex glycosylation in immune function. *Semin Immunopathol* 2012; **34**: 425-441.
- [88] SACCON F, GATTO M, GHIRARDELLO A, IACCARINO L, PUNZI L, DORIA A. Role of galectin-3 in auto-immune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmune Rev* 2017; **16**: 34-47.
- [89] SCHATTNER M. Platelets and galectins. *Ann Transl Med* 2014; **2**: 85.
- [90] SEETHARAMAN J, KANIGSBERG A, SLAABY R, LEFFLER H, BARONDES SH, RINI JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J Biol Chem* 1998; **273**: 13047-13052.
- [91] SHI XZ, WANG L., XU S, ZHANG XW, ZHAO XF, VASTA GR, WANG JX. A galectin from the Kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*) functions as an opsonin and promotes bacterial clearance from hemolymph. *PLoS One* 2014; **9**: e91794.
- [92] SHINZAKI S, IJIMA H, FUJII H, KAMADA Y, NAKA T, TAKEHARA T, MIYOSHI E. A novel pathogenesis of inflammatory bowel disease from the perspective of glyco-immunology. *J Biochem* 2017; **161**: 409-415.
- [93] SŁOMIŃSKA-WOJEWÓDZKA M, SANDVIG K. The role of lectin-carbohydrated interactions in the regulation of ER-associated protein degradation. *Molecules* 2015; **20**: 9816-9846.
- [94] SPERANDIO M, GLEISSNER CA, LEY K. Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunol Rev* 2009; **230**: 97-113.
- [95] STILLMAN BN, HSU DK, PANG M, BREWER CF, JOHNSON P, LIU FT, BAUM LG. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J Immunol* 2006; **176**: 778-789.

- [96] TOLEDO KA, FERMINO ML, ANDRADE CDEL C, RIUL TB, ALVES RT, MULLER VD, RUSSO RR, STOWELL SR, CUMMINGS RD, AGUINO VH, DIAS-BARUFFI M. Galectin-1 exerts inhibitory effects during DENV-1 infection. *PLoS One* 2014; **9**: e112474.
- [97] TOSCANO MA, BIANCO GA, ILARREGUI JM, CROCI DO, CORREALE J, HERNANDEZ JD, ZWIRNER NW, POIRIER F, RILEY EM, BAUM LG, RABINOVICH GA. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 2007; **8**: 825-834.
- [98] VAN DER HOEVEN NW, HOLLANDER MR, YILDIRIM C, JANSEN MF, TEUNISSEN PF, MORREVOETS AJ, VAN DER POUW KRAAN TC, VAN ROYEN N. The emerging role of galectins in cardiovascular disease. *Vascual Pharmacol* 2016; **81**: 31-41.
- [99] VAN DEN STEEN P, RUDD PM, DWEK RA, OPDENAKKER G. Concept and principles of O-linked glycosylation. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1998; **33**: 151-208.
- [100] VAN DYKEN SJ, LOCKSLEY RM. Autoimmunity: altered self-N-glycans trigger innate-mediated autoimmunity. *Immunol Cell Biol* 2007; **85**: 572-574.
- [101] VAN HATEREN A, BAILEY A, ELLIOTT T. Recent advances in major histocompatibility complex (MHC) class I antigen presentation: plastic MHC molecules and TAPBPR-mediated quality control. *F1000Res* 2017; **6**: 158.
- [102] VAN HATEREN A, BAILEY A, WERNER JM, ELLIOTT T. Plasticity of empty major histocompatibility complex class I molecules determines peptide-selector function. *Mol Immunol* 2015; **68**: 98-101.
- [103] VARKI A, CUMMINGS RD, ESKO DJ, FREEZE HH, HART GW, ETZLER ME. Essentials of glycobiology, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nowy Jork 2008.
- [104] VASTA GR, AHMED H, NITA-LAZAR M, BANERJEE A, PASEK M, SHRIDHAR S, GUHA P, FERNANDEZ-ROBLEDO JA. Galectins as self/non-self recognition receptors in innate and adaptive immunity: an unresolved paradox. *Front Immunol* 2012; **3**: 1-14.
- [105] VASTA GR, FENG C, BIANCHET MA, BACHVAROFF TR, TASUMI S. Structural, functional, and evolutionary aspects of galectins in aquatic mollusks: from a sweet tooth to the Trojan horse. *Fish Shellfish Immunol* 2015; **46**: 94-106.
- [106] VASTA GR, FENG C, GONZALEZ-MONTALBEN N, MANCINI J, YANG L, ABERNATHY K, FROST G, PALM C. Functions of galectins as 'self/non-self'-recognition and effector factors. *Pathog Dis* 2017; **75**: 1-12.
- [107] VOLLMAR A, ZUNDORF I, DINGERMANN T. Immunologia i immunoterapia, red. wyd. pol. ŻEROMSKI J, MedPharm, Wrocław 2015.
- [108] WDOWIAK K, SPYCHAŁOWICZ W, FAJKIS M, WOJNAR J. Galektyny w nowotworach hematologicznych – rola, funkcje i potencjalne możliwości wykorzystania w terapii. *Postępy Hig Med Dosw* 2016; **70**: 95-103.
- [109] WEI BY, BUERSTEDDE JM, BELL M, CHASE C, NILSON A, BROWNE A, PEASE L, MCKEAN DJ. Functional effects of N-linked oligosaccharides located on the external domain of murine class II molecules. *J Immunol* 1991; **146**: 2358-2366.
- [110] WIECZOREK M, ABUALROUS ET, STICHT J, ALVARO-BENITO M, STOLXENBERG S, NOL F, FREUND C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol* 2017; **8**: 292.
- [111] WOLFERT MA, BOONS GJ. Adaptive immune activation: glycosylation does matter. *Nat Chem Biol* 2013; **9**: 776-784.
- [112] XU Y, GU X, GONG M, GUO G, HAN K, AN R. Galectin-3 inhibition sensitizes human renal cell carcinoma cells to arsenic trioxide treatment. *Cancer Biol Ther* 2013; **14**: 897-906.
- [113] XUE J, GAO X, FU C, CONG Z, JIANG H, WANG W, CHEN T, WEI Q. Regulation of galectin-3-induced apoptosis of Jurkat cells by both O-glycans and N-glycans on CD45. *FEBS Lett* 2013; **587**: 3986-3994.
- [114] YANG RY, RABINOVICH GA, LIU FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; **10**: 1-24.
- [115] ZĄBCZYŃSKA M, OPIOLA K, POCHĘĆ E. Rola glikozylacji w aktywacji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu. *Post Biol Kom* 2016; **43**: 289-304.

- [116] ZĄBCZYŃSKA M, POCHĘĆ E. Rola glikozylacji białek układu odpornościowego. *Post Biochem*, 2015; **61**: 129-137.
- [117] ZHANG Y, BAIG E, WILLIAMS DB. Functions of ERp57 in the folding and assembly of major histocompatibility complex class I molecules. *J Biol Chem* 2006; **281**: 14622-14631.
- [118] ZHU T, SATOH S, KATO K. Structural insight into substrate recognition by the endoplasmic reticulum folding-sensor enzyme: crystal structure of third thioredoxin-like domain of UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase. *Sci Rep* 2014; **4**: 7322.
- [119] ŻEROMSKI J, KACZMAREK M, SAMARA H, DWORACKI G, KOWALA-PIASKOWSKA A, MOZER-LISEWSKA I. Mechanizmy molekularne obrony ustroju w chorobach wirusowych. *Post Biol Kom* 2015; **42**: 765-779.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 12.10.2017

Przyjęto: 08.11.2017

Ewa Pocheć

Zakład Biochemii Glikokoniugatów

Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych

Uniwersytet Jagielloński

ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

tel.: (12) 664 64 67

e-mail: ewa.pochec@uj.edu.pl

